

Psychoneuroimmunologie über die Lebensspanne: Frühkindliche Traumatisierung und Entzündungserkrankungen im Erwachsenenalter

Verena Maaß

Medizinische Universität Innsbruck
Department für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik für Medizinische Psychologie

Wechsel-Wirkungen
Forschung für die Praxis XI, Arbeitstagung, München
14. November 2014

INHALT

- I. Grundlagen zum Stresssystem
- II. Einfluss von früher Traumatisierung auf die Entstehung von Entzündungserkrankungen im Alter
- III. Neuroendokrinoimmunologische Mechanismen, über die frühes Trauma zu der Entzündungserkrankung Asthma Bronchiale führt
- IV. Integrative Forschung zur psychosomatischen Komplexität

I. Grundlagen zum Stresssystem

- ❖ IL-12 aus Makrophagen stimuliert die zelluläre, TH1-Immunreaktion (z.B. gegen Viren) und IL-10 die humorale, TH2-Immunreaktion (z.B. gegen Bakterien).
- ❖ Cortisol und Katecholamine (Stress) hemmen die Freisetzung von IL-12 und TNF- α aus Makrophagen, d.h. hemmen TH1 und stimulieren TH2
= Verschiebung von TH1 nach TH2.

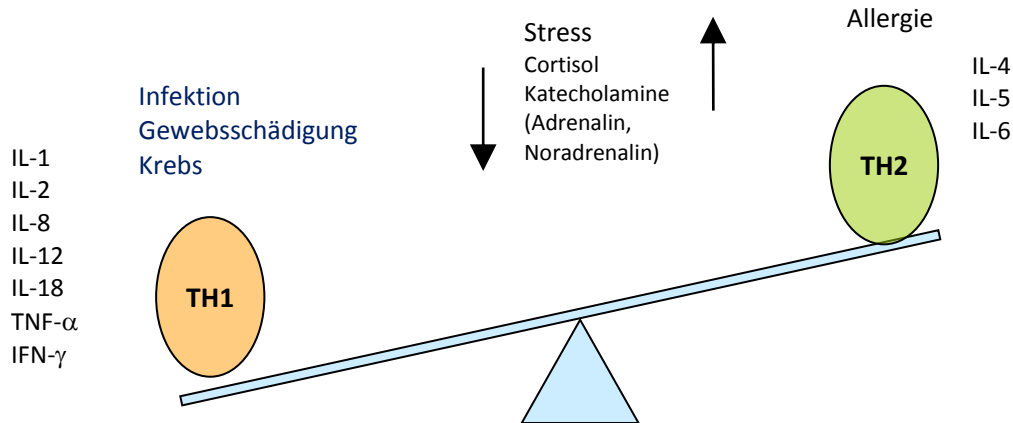


Abbildung 1 Th1/Th2-Shift: Stressbedingte Hemmung des Th1-Systems, Aktivierung des TH2-Systems

- ❖ TH1/TH2-Shift ist in den letzten Jahren in den Mittelpunkt der PNI-Forschung gerückt.
- ❖ wird dieser Schutzmechanismus des Organismus aufgrund chronischer entzündlicher Reaktionen im Organismus oder aber aufgrund von chronischem psychosozialen Stress ständig aktiviert, steigen die Cortisolwerte im Serum langfristig an (Hypercortisolismus) und Erkrankungen können aufgrund des dauerhaften TH1/TH2-Shifts die Folge sein, bei denen TH1 normalerweise schützt (z.B. Wundheilung, virale Erkrankungen, Krebs) und erhöhtes TH2 pathogen wirkt (z.B. Atopie).
- ❖ Dauert die ständige Aktivierung der HPA-Achse noch länger an, erschöpft diese zunehmend. In der Folge reagiert das Stresssystem zu wenig auf ankommende Stress- und Immunreize oder es besteht eine zu geringe Antwortbereitschaft auf Cortisol (Glukokortikoidresistenz), wodurch das Gesamtsystem zu wenig vor einer überschießenden oder lang anhaltenden Aktivierung von Entzündungsreaktionen geschützt wird. Es entsteht eine chronische, auf lange Sicht für die Gesundheit sehr gefährliche Entzündungssituation.

II. Einfluss von früher Traumatisierung auf die Entstehung von Entzündungserkrankungen im Alter

- ❖ Adverse Childhood Experience (ACE)-Studie (Felitti et al., 1998):
N = 26.824, genaue körperliche Untersuchung, 2 Wochen danach Fragebogen zu Kindheitserfahrungen und gesundheitsschädlichen Verhaltensweisen (Rücklauf 70%).
z.T. linearer Zusammenhang zwischen widrigen Erfahrungen in (früher) Kindheit
(u.a. Scheidung der Eltern, allein erziehende Mutter, unsichere Bindung,

Waisenhausaufenthalt, frühe Traumatisierung) und diversen Krankheiten im Erwachsenenalter wie KHK, Krebs, chron. Lungenerkrankungen, Lebererkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Frakturen, Depression, Suizidversuchen, häufiger Partnerwechsel, sexuell übertragbare Erkrankungen, Einnahme psychotrope Substanzen, Rauchen, Alkohol (Anda et al., 2009; Dube, Felitti, Dong, Giles, & Anda, 2003; Felitti et al., 1998) Geburtskohortenstudien seit 1900 (Dube et al., 2003): Wirkung von frühem Trauma auf spätere psychiatrische Erkrankungen und Verhaltensauffälligkeiten (z.B. Rauchen) unabhängig von deren soziokulturellen Entwicklungen

- ❖ Nicht nur die unmittelbar an der ACE-Studie Teilnehmenden, sondern auch deren Familienangehörige von ACE-Effekten betroffen (Anda et al., 2009)
- ❖ Psychische Belastungsfaktoren (u.a. Depressivität, Wut) sind in der ACE-Studie bessere Prädiktoren für KHK als konventionelle Risikofaktoren (u.a. Rauchen, körperliche Inaktivität, Adipositas) (Dong et al., 2004)

Weitere Projekte zu frühem Trauma und späterer Erkrankung

- ❖ KHK-Erkrankungsrisiko bei Medizinstudenten der John Hopkins University (aktuell hoher SES) steigt bei niedrigem SES in der eigenen Kindheit (Kittleson et al., 2006)
- ❖ Menschen mit belasteter Kindheit zeigen bereits ab dem 32. Lebensjahr depressive Symptome, Entzündung und metabolische Risikofaktoren (Danese, Pariante, Caspi, Taylor, & Poulton, 2007)
- ❖ Meta-Analysen legen kausalen Einfluss von früher Belastung auf spätere Entzündungserkrankungen nahe (78 Effekt-Größen aus 24 Studien an 48.801 Teilnehmern, $d = 0,42$) (Wegman & Stetler, 2009)

Stress Hyporesponsive Period (SHRP)

- ❖ Bei Geburt ist die HPA-Achse noch hyperresponsiv (auch vermehrt Th2), dann Abnahme der Hyperreaktivität der HPA-Achse im ersten Lebensjahr und Hyporesponsive Period (SHRP), d.h. erschwerte Stimulierbarkeit des Stresssystems während der Kindheit → hier auch Normalisierung der Th1/Th2-Dichotomie
- ❖ Während der SHRP schützt die elterliche Bindung das Kind vor psychischer Belastung
- ❖ Bei misshandelten Kindern mit unsicher vermeidendem Bindungsstil wird die HPA-Achse in der SHRP Stressoren ungeschützt ausgesetzt=> vermehrte Cortisolserhöhungen, Th1-Suppression, Th2-Erhöhung (Th1/Th2-Shift)
- ❖ Adoleszente, die früh Gewalt ausgesetzt waren und im Waisenhaus aufwuchsen, hatten im Vergleich zu Kontrollpersonen höhere Speichel-HSV-1-IgA-Werte (Shirtcliff, Coe, & Pollak, 2009)

Crash im Stresssystem

- ❖ Mit Beginn der Pubertät endet die SHRP, soziale Ereignisse verlieren ihre regulatorische Fähigkeit auf basale HPA-Achsenaktivität, zirkadiane Zeitgeber übernehmen die Kontrolle (zunehmender Anstieg der morgendlichen Cortisolwerte)
- ❖ Bei misshandelten Kindern kommt es aufgrund der dauernden stressbedingten HPA-Achsenaktivierung (Hypercortisolismus) zum Crash im Stresssystem mit verringerten

morgendlichen Cortisolwerten (gestörter zirkadianer Rhythmus), also Hypocortisolismus

- ❖ Sexuell missbrauchte Mädchen wiesen im Alter von 11 Jahren erhöhte Cortisolmorgenwerte (Bellis & Putman, 1994), im Alter von 18 Jahren erniedrigte Cortisolmorgenwerte auf (van Honk, Schutter, Dennis J L G, Hermans, & Putman, 2003)
- ❖ Misshandlung in den ersten 10 Lebensjahren ist 20 Jahre später mit erhöhten Entzündungswerten (u.a. CRP, Fibrinogen) verbunden (Danese et al., 2007)

III. Neuroendokrinoimmunologische Mechanismen, über die frühes Trauma zu der Entzündungserkrankung Asthma Bronchiale führt

Asthma beim Kind, eine Erkrankung des Stresssystems

- ❖ dramatisch angestiegene Prävalenz des Asthmas im letzten Jahrzehnt (5-21%)
 - ❖ häufigste chronische Erkrankung des Kindesalters, verursacht enorme Kosten
 - ❖ im letzten Jahrzehnt auch deutlicher Anstieg von „Stress“
 - ❖ „Epidemie der Atopie“ wegen Stress? (Buske-Kirschbaum, 2009)
- Umweltschadstoffe und Allergene ->**
- ❖ IL-4 und IL-13 (TH2) →
IgE (B-Zellen) vernetzt Mastzellen → Histamine, Leukotriene → Ödem, Bronchokonstriktion, Schleim (Soforttyp)
 - ❖ IL-5 (TH2) →
Eosinophile → Entzündung, Obstruktion der Atemwege eosinophil cationic protein (ECP), major basic protein (MBP) → Schädigung der Atemwegszellen
Leukotriene → Ödem, Bronchokonstriktion (Spättyp)
- Psychosoziale Stressoren →**
- TH2 (via HPA-Achse und Sympathikus)
Entzündung (via Sympathikus)

Entwicklung des TH1/TH2-Systems ist eng mit der Entwicklung des Stresssystems verbunden

- ❖ Schwangerschaft mit erhöhter HPA-Achsenaktivität der Mutter verbunden
- ❖ Intrauterin schützt Cortisol der Mutter Fetus vor schädlicher TH1-Immunität (TH1/TH2-Shift)
- ❖ Kind wird mit verstärkter TH2-Immunität geboren (Hypocortisolismus im 1. Lebensjahr)
- ❖ In den ersten 5 Lebensjahren Entwicklung der TH1-Immunität und TH1/TH2-Gleichgewicht (SHRP, verminderte HPA-Achsenaktivität, verminderte Cortisollevels)

- ❖ Hygiene-Hypothese: TH2 → TH1 u.a. durch Infektionen in der Kindheit (Strachan, 1989)

Fehlentwicklung des TH1/TH2-Systems und kindliches Asthma: Stress während der Schwangerschaft

- ❖ Hypothese: Verstärkter Stress der Mutter während der Schwangerschaft führt im Fetus über eine Cortisolserhöhung zu proallergischem Immunphänotyp (TH2, IgE etc.) (fetale Fehlprogrammierung des Immunsystems) (von Hertzen, Leena C, 2002)
- ❖ Tierstudien: Stress der Mutter während der Schwangerschaft führt in Nachkommen zu TH1/TH2-Shift (Nogueira et al. 1999) sowie zu erhöhten IgE-Levels und allergen-induzierter Entzündung der Atemwege (Pincus-Knackstedt et al., 2006)
- ❖ Humanstudien: Mütterlicher Stress während Schwangerschaft und Traumatisierung der Mutter in der eigenen Kindheit prädiktiv für IgE-Erhöhungen im Nabelschnurblut (Sternthal et al., 2009)
- ❖ Stress- und Allergenexposition während der Schwangerschaft synergistisch wirksam bzgl. IgE-Erhöhungen im Nabelschnurblut (Peters et al., 2012)

Fehlentwicklung des TH1/TH2-Systems und kindliches Asthma: Stress nach der Geburt

- ❖ Atopie/Asthma-Risiko eines Neugeborenen/Säuglings ist verbunden mit erhöhten IgE-Levels im Nabelschnurblut (Tariq, Arshad, Matthews, & Hakim, 1999), verminderter Bildung von IFN-g (TH1) (Prescott et al., 1998), hyperresponsiver HPA-Achse und abgeflachtem zirkadianen Cortisolrhythmus (Ball, 2006)
- ❖ 2-3 Monate alte Säuglinge von sehr gestressten Müttern entwickelten nach 1-2 Jahren verstärkte Anzeichen von Asthma (Wright, Cohen, Carey, Weiss, & Gold, 2002) und erhöhte IgE-Serumwerte sowie verstärkte allergeninduzierte Vermehrung von Lymphozyten und monozytäre TNF-a-Bildung (Wright et al., 2004)
- ❖ Akuter Stress bei bereits vorhandenem chronischen Stress ist bei asthmatischen Kindern mit erhöhten IL-4-, IL-5- und IFN-g-Werten (*ex vivo*-Bildung in Blutmonozyten), vermehrten Asthmasymptomen (Marin et al. 2009) sowie 9,5- bzw. 5,5fachen Verminderungen der leukozytären b2-Adreno- und Glucocorticoidrezeptor-mRNA (Miller & Chen, 2006) verbunden

Fehlentwicklung des TH1/TH2-Systems und kindliches Asthma: Geringer sozioökonomischer Status

- ❖ Niedriger SES der Mutter =
 - Missbrauch, Armut, Diskriminierung, Gewalt in der Kindheit der Mutter
 - psychische Erkrankung der Mutter (PTSD, Depression u.a.)
 - erhöhte Allergenbelastung der Mutter bei niedrigem SES
 - fehlprogrammierter mütterlicher Immunphänotyp
 = kumulative transgenerationale Last pathogener Faktoren für die Kinder dieser Mütter, an Asthma zu erkranken (Wright u. Bosquet Enlow 2008)

- ❖ Mütter mit niedrigem SES in der eigenen Kindheit (nicht aktuell!) haben erhöhte IgE-Werte Nabelschnurblut und verstärkte asthmatische Beschwerden der Nachkommen (Sternthal, Coull, Chiu, Cohen, & Wright, 2011)
- ❖ Bei asthmatischen Kindern mit niedrigem SES erhöhte Werte an IL-5 (TH2) und IFN-g (TH1) sowie marginale Erniedrigungen der Morgencortisollevels (Chen, Fisher, Bacharier, & Strunk, 2003)

Von Hypercortisolismus zu Hypocortisolismus und Entzündung bei Asthma

- ❖ Funktionstests der HPA-Achse unter Laborbedingungen zeigen verringerte Cortisolwerte bei asthmatischen Jugendlichen und Erwachsenen unter Stress
- ❖ Bei allergischer Sensibilisierung im Kindesalter Hypercortisolismus und TH1/TH2-Shift
- ❖ Später bei Chronifizierung von Asthma (permanenter Stress durch Entzündung, psychische Belastung durch Familie und Krankheitsverarbeitung) erschöpft die HPA-Achse mit Hypocortisolismus und Entzündung (TH1) = Crash im Stresssystem
- ❖ Pathogene Trajektorie, die von Kindheitsbelastungen (niedriger SES, Misshandlung, soziale Isolation) aus über Depression, (asthmatische) Entzündung und metabolische Störung (Adipositas, u.a.) zu entzündlichen Erkrankungen des Alters (Herz-Kreislauferkrankung, Diabetes, Demenz, u.a.) und frühem Tod reicht

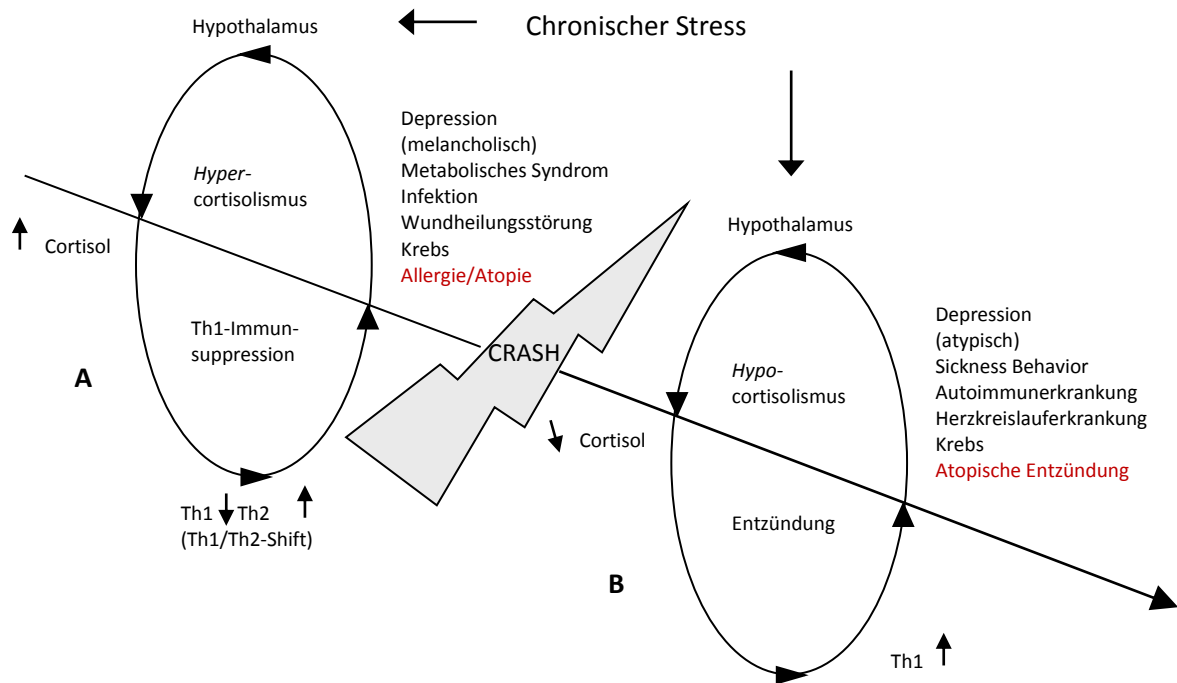


Abbildung 2 Crash im Stresssystem

Kritischer Ausblick

- ❖ Asthma = chronische unheilbare Erkrankung, die die gesamte Lebensspanne betrifft
- ❖ Psychosoziale Belastungsfaktoren in Ätiologie und Chronifizierung klar involviert
- ❖ Kostenintensivste Erkrankung des Kindesalters, erfolglose Therapie
- ❖ Klarer Auftrag für psychosoziale Unterstützung/Behandlung (der Eltern)
- ❖ Heilung durch Normalisierung des dysfunktionalen Stresssystems mittels Psychotherapie?
- ❖ Gegenwärtige PNI-Forschung ist Wirksamkeitsforschung (Prä-post-Designs ohne Berücksichtigung funktionaler PNI-Dynamiken, standardisierte Fragebögen, Laborforschung)
- ❖ Funktionsanalyse des Stresssystems unter Alltagsbedingungen nötig

IV. Integrative Forschung zur psychosomatischen Komplexität

Grenzen der biomedizinisch orientierten Psychoneuroimmunologie

- ❖ Zeitliche Verzögerungen (z.B. zwischen Stressoren und immunologischer Reaktion)
- ❖ Reaktionsmuster (z.B. biphasisch, multiphasisch)
- ❖ Wirkrichtungen (psycho-biologische und/oder bio-psychologische Ursache-Wirkbeziehung)

Vorschlag für biopsychosozialen Forschungszugang

- ❖ Analyse dynamischer Prozesse (z.B. ARIMA-Modellierung, Kreuzkorrelationsfunktionsanalyse, VAR-Modellierung, IAF-Analyse, Komplexitätsanalyse, GEE)
- ❖ Systemspezifische Datenerhebung (z.B. bei subjektiver Bedeutung Interviews, Erzählanalyse und Consensus-Rating)
- ❖ Naturalistisches Design (z.B. „life as it is lived“ im Sinne Gordon Allports)
- ❖ „Bio-psycho-soziales“ Datenspektrum (z.B. Wechselwirkung zwischen Alltagsereignissen, emotionalen Reaktionen und biochemischen Parametern)
- ❖ Subjektorientierung (z.B. Fokus auf die Person im Sinne v. Uexkülls und Engels)

Integratives Forschungsdesign

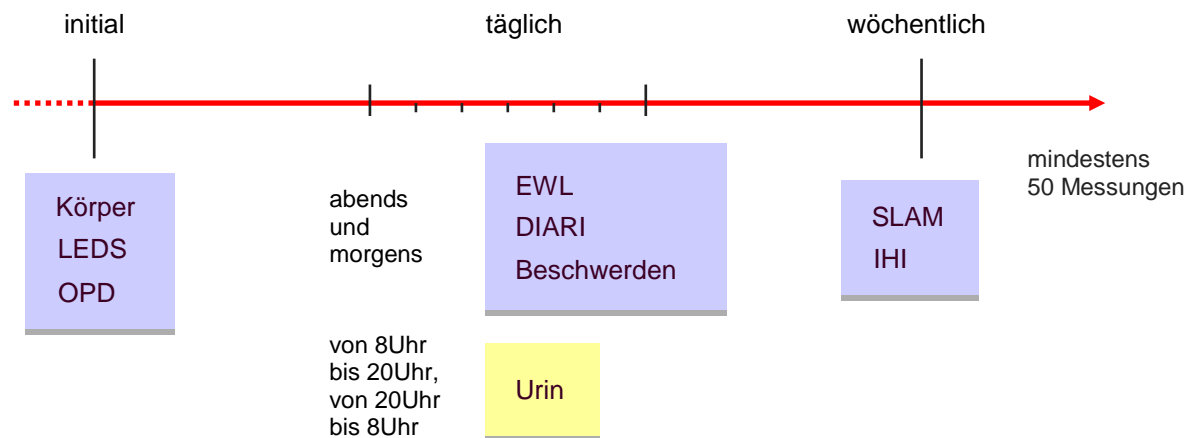


Abbildung 3 Integratives Einzelfalldesign, Datenerhebung

- ❖ Vor Beginn der prospektiven Datenerhebung: umfassende körperlichen Untersuchung, sowie OPD (*Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik*) und Life Events and Difficulties Schedule (LEDS; Brown, G. & Harris, T., 1978) werden retrospektiv durchgeführt. Der LEDS ist ein semistrukturiertes Interview zu lebensverändernden Ereignissen und längerfristigen Lebensproblemen in den letzten zwei Jahren.
- ❖ prospektiven Datenerhebung: Für den Zeitraum von mindestens 50 Messungen, somit 25 Tagen, sammelt die Versuchsperson zu Hause den gesamten Tages- (8-20Uhr) und Nachtharn (20-8Uhr), notiert das Volumen der Proben und bewahrt diese bei -20°C auf.
- ❖ Zusätzlich beantwortet die Versuchsperson Fragebögen zu diversen Aspekten des Alltags, die sie in 12-Stunden Intervallen (ca. um 8 Uhr morgens und um 20 Uhr abends) ausfüllt. Darunter die 3-Skalen Eigenschaftswörterliste (Becker, 1988), ein vollstandardisiertes Selbstbeurteilungsverfahren der momentanen emotionalen Befindlichkeit und der Daily Inventory of Activity, Routine and Illness (DIARI, Schubert 1999) ein Fragebogen der speziell für tägliche Verlaufsstudien entwickelt wurde.
- ❖ Zum wöchentlichen Interview werden die Harnröhrchen dann mitgebracht und bis zur biochemischen Analyse im Labor bei -70°C tiefgefroren. Außerdem findet ein semistrukturiertes Interview Incidents and Hassles Inventory (IHI, Brown 1989) statt, bei dem auch die ausgefüllten Fragebögen durchgegangen werden.

Integratives Einzelfalldesign, Auswertung

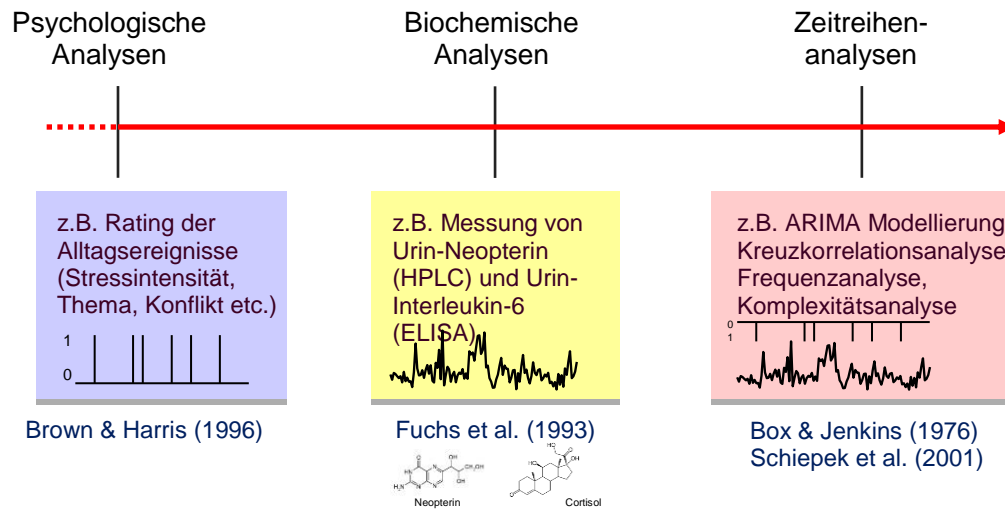


Abbildung 4 Auswertung: Konstruktion von Zeitreihen

Aus den biochemischen Daten aus dem Harn und den psychologischen Daten aus den Fragebögen werden nun Zeitreihen konstruiert, die über Modellierung analysiert und ausgewertet werden.

Stress System Dynamics during “Life As It Is Lived”: An Integrative Single-Case Study on a Healthy Woman

Christian Schubert^{1*}, Willi Geser², Bianca Noisternig¹, Dietmar Fuchs³, Natalie Welzenbach³, Paul König⁴, Gerhard Schüßler¹, Francisco M. Ocaña-Peinado⁵, Astrid Lampe¹

1 Clinical Department of Medical Psychology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria, **2** Institute of Psychology, University Innsbruck, Innsbruck, Austria, **3** Division of Biological Chemistry, Biocentre, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria, **4** Clinical Department of Internal Medicine, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria, **5** Department of Statistics and Operations Research, University of Granada, Granada, Spain

Abstract

Little is known about the dynamic characteristics of stress system activity during “life as it is lived”. Using as representative a study design as possible, this investigation sought to gain insights into this area. A healthy 25-year-old woman collected her entire urine over a period of 63 days in 12-h intervals (126 measurements) to determine cortisol and neopterin (immune activation marker) levels. In addition, she filled out questionnaires on emotional state and daily routine in 12-h intervals, and was interviewed weekly to identify emotionally negative and positive everyday incidents. Adjusted cross-correlational analyses revealed that stressful incidents were associated with cyclic response patterns in both urinary cortisol and urinary neopterin concentrations. Urinary cortisol levels first decreased 12–24 h after stressful incidents occurred (lag 1: $-.178$; $p=0.048$) and then increased a total of 72–84 h later (lag 6: $+.224$; $p=0.013$). Urinary neopterin levels first increased 0–12 h before the occurrence of stressful incidents (–lag 1: $+.185$; $p=0.040$) and then decreased a total of 48–60 h following such stressors (lag 4: $-.181$; $p=0.044$). Decreases in urinary neopterin levels were also found 24–36 and 48–60 h after increases in pensiveness (lag 2: $-.215$; $p=0.017$) and depressiveness (lag 4: $-.221$; $p=0.014$), respectively. Findings on emotionally positive incidents sharply contrasted with those dealing with negative experiences. Positive incidents were followed first by urinary cortisol concentration increases within 12 h (lag 0: $+.290$; $p=0.001$) and then by decreases after a total of 60–72 h (lag 5: $-.186$; $p=0.039$). Urinary neopterin levels first decreased 12–24 h before positive incidents occurred (–lag 2: $-.233$; $p=0.010$) and then increased a total of 12–24 h following these incidents (lag 1: $+.222$; $p=0.014$). As with previous investigations on patients with systemic lupus erythematosus (SLE), this study showed that stress system response can be considerably longer and more complex and differentiated than findings from conventional group studies have suggested. Further integrative single-case studies will need to be conducted in order to draw firm conclusions about stress system dynamics under real-life conditions.

Citation: Schubert C, Geser W, Noisternig B, Fuchs D, Welzenbach N, et al. (2012) Stress System Dynamics during “Life As It Is Lived”: An Integrative Single-Case Study on a Healthy Woman. PLoS ONE 7(3): e29415. doi:10.1371/journal.pone.0029415

Editor: Monica Uddin, Wayne State University, United States of America

Received: May 23, 2011; **Accepted:** November 28, 2011; **Published:** March 5, 2012

Copyright: © 2012 Schubert et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was supported by a grant from the University Clinics Tirol (MFF Tirol, No. 42, <http://www.mff-tirol.at/>) and by a fellowship (Mag. Noisternig) from the Leopold-Franzens-Universität Innsbruck (<http://www.uibk.ac.at/>). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: christian.schubert@i-med.ac.at

Abbildung 5 Integrative Einzelfallstudie an einer Gesunden 25-jährigen Probandin von Schubert et al., 2012.

Kreuzkorrelationsfunktionen: Gesund versus Autoimmun (SLE)

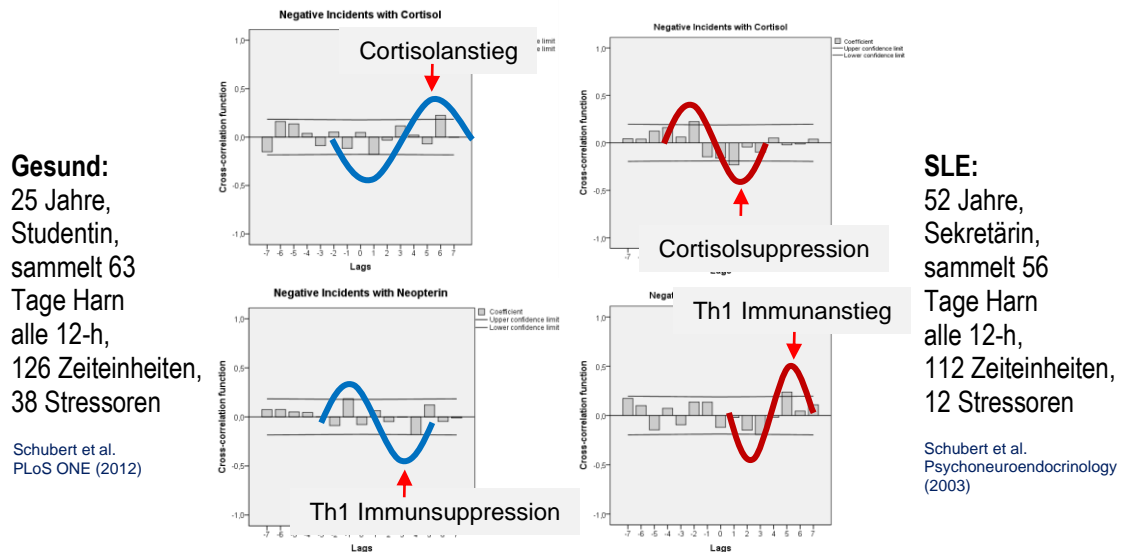


Abbildung 6 Cortisol- und Neopterinreaktionen bei Gesund und Autoimmun nach belastendem Ereignis

Stressvolle Ereignisse offenbarten sich in einem Cortisolabfall (nach 12-24 Stunden) mit anschließendem Anstieg (nach 72-84 Stunden). Das Erleben eines Streits zwischen Stiefvater und Mutter, sowie ein verpasstes Treffen mit Freunden ließen die Cortisolwerte nach 12 Stunden abfallen und nach 72-84 Stunden wiederum ansteigen. Ebenso war ein Anstieg der NeopterinKonzentration 0-12 Stunden vor dem Ereignis und ein Abfall 48-60 Stunden danach feststellbar.

Die Ergebnisse zeigen die Komplexität des Stress- und Immunsystems.

Es stellt sich aber auch heraus, dass sich das gesunde Stresssystem genau entgegengesetzt verhält, als es bei früheren integrativen Einzelfallstudien an SLE-Patientinnen festgestellt werden konnte (rechter Teil *Abbildung 6*). Bei diesen zeigt sich eindeutig der zuvor beschriebene Hypocortisolismus.

References

- Anda, R. F., Dong, M., Brown, D. W., Felitti, V. J., Giles, W. H., Perry, G. S., . . . Dube, S. R. (2009). The relationship of adverse childhood experiences to a history of premature death of family members. *BMC Public Health*, *9*(1), 106.
- Ball, T. M. (2006). Cortisol circadian rhythms and stress responses in infants at risk of allergic disease. *Neuroimmunomodulation*, *13*(5-6), 294-300.
- Becker, P. (1988). Skalen für Verlaufsstudien der emotionalen Befindlichkeit. *Zeitschrift für experimentelle und angewandte Psychologie*, *(3)*, 345-369.
- Box, G. E. P., & Jenkins, G. M. (1976). *Time Series Analysis: Forecasting and Control*. San Francisco: Holden-Day.
- Buske-Kirschbaum, A. (2009). Cortisol responses to stress in allergic children: interaction with the immune response. *Neuroimmunomodulation*, *16*(5), 325-332. doi:10.1159/000216190
- Chen, E., Fisher, E. B., Bacharier, L. B., & Strunk, R. C. (2003). Socioeconomic status, stress, and immune markers in adolescents with asthma. *Psychosomatic medicine*, *65*(6), 984-992.
- Danese, A., Pariante, C. M., Caspi, A., Taylor, A., & Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(4), 1319-1324. doi:10.1073/pnas.0610362104
- Dong, M., Giles, W. H., Felitti, V. J., Dube, S. R., Williams, J. E., Chapman, D. P., & Anda, R. F. (2004). Insights Into Causal Pathways for Ischemic Heart Disease: Adverse Childhood Experiences Study. *Circulation*, *110*(13), 1761-1766.
- Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Giles, W. H., & Anda, R. F. (2003). The impact of adverse childhood experiences on health problems: evidence from four birth cohorts dating back to 1900. *Preventive Medicine*, *37*(3), 268-277.
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., . . . Marks, J. S. (1998). Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults. *American Journal of Preventive Medicine*, *14*(4), 245-258.
- Kittleston, M. M., Meoni, L. A., Wang, N.-Y., Chu, A. Y., Ford, D. E., & Klag, M. J. (2006). Association of childhood socioeconomic status with subsequent coronary heart disease in physicians. *Archives of internal medicine*, *166*(21), 2356-2361.
- Miller, G. E., & Chen, E. (2006). Life stress and diminished expression of genes encoding glucocorticoid receptor and beta2-adrenergic receptor in children with asthma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(14), 5496-5501.
- Peters, J. L., Cohen, S., Staudenmayer, J., Hosen, J., Platts-Mills, T A E, & Wright, R. J. (2012). Prenatal negative life events increases cord blood IgE: interactions with dust mite allergen and maternal atopy. *Allergy*, *67*(4), 545-551.
- Pincus-Knackstedt, M. K., Joachim, R. A., Blois, S. M., Douglas, A. J., Orsal, A. S., Klapp, B. F., . . . Arck, P. C. (2006). Prenatal stress enhances susceptibility of murine adult offspring toward airway inflammation. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *177*(12), 8484-8492.
- Prescott, S. L., Macaubas, C., Smallacombe, T., Holt, B. J., Sly, P. D., Loh, R., & Holt, P. G. (1998). Reciprocal age-related patterns of allergen-specific T-cell immunity in normal vs.

- atopic infants. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 28 Suppl 5, 39-44; discussion 50-1.
- Schubert, C., Geser, W., Noisternig, B., Fuchs, D., Welzenbach, N., König, P., . . . Lampe, A. (2012). Stress system dynamics during "life as it is lived": an integrative single-case study on a healthy woman. *PLoS one*, 7(3), e29415.
- Schubert, C., Lampe, A., Geser, W., Noisternig, B., Fuchs, D., König, P., . . . Schüssler, G. (2003). Daily psychosocial stressors and cyclic response patterns in urine cortisol and neopterin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Psychoneuroendocrinology*, 28(3), 459-473.
- Shirtcliff, E. A., Coe, C. L., & Pollak, S. D. (2009). Early childhood stress is associated with elevated antibody levels to herpes simplex virus type 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(8), 2963-2967.
- Sternthal, M. J., Coull, B. A., Chiu, Y.-H. M., Cohen, S., & Wright, R. J. (2011). Associations among maternal childhood socioeconomic status, cord blood IgE levels, and repeated wheeze in urban children. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 128(2), 337-45.e1.
- Sternthal, M. J., Enlow, M. B., Cohen, S., Canner, M. J., Staudenmayer, J., Tsang, K., & Wright, R. J. (2009). Maternal interpersonal trauma and cord blood IgE levels in an inner-city cohort: a life-course perspective. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 124(5), 954-960.
- Strachan, D. P. (1989). Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ (Clinical research ed.)*, 299(6710), 1259-1260.
- Tariq, S. M., Arshad, S. H., Matthews, S. M., & Hakim, E. A. (1999). Elevated cord serum IgE increases the risk of aeroallergen sensitization without increasing respiratory allergic symptoms in early childhood. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 29(8), 1042-1048.
- van Honk, J., Schutter, Dennis J L G, Hermans, E. J., & Putman, P. (2003). Low cortisol levels and the balance between punishment sensitivity and reward dependency. *Neuroreport*, 14(15), 1993-1996.
- von Hertzen, Leena C. (2002). Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: possible implications for the development of asthma and atopy. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 109(6), 923-928.
- Wegman, H. L., & Stetler, C. (2009). A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. *Psychosomatic medicine*, 71(8), 805-812.
- Wright, R. J., Cohen, S., Carey, V., Weiss, S. T., & Gold, D. R. (2002). Parental stress as a predictor of wheezing in infancy: a prospective birth-cohort study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 165(3), 358-365.
- Wright, R. J., Finn, P., Contreras, J. P., Cohen, S., Wright, R. O., Staudenmayer, J., . . . Gold, D. R. (2004). Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 113(6), 1051-1057.